

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Maart 2010
Volume 37
Nummer 3

Nieuwe anticoagulantia voor
oraal gebruik in de preventie
van veneuze trombo-embolie bij
orthopedische chirurgie

> **blz. 19**

Recente informatie

> **blz. 22**

Aanpak van koortsstuipen

> **blz. 23**

Aanpak van hypothyreoïdie bij
volwassenen

> **blz. 25**

Geneesmiddelenbewaking:
tamsulosine en post-operatieve
complicaties na cataractchirurgie

> **blz. 27**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar aanleiding van het ter beschikking komen van twee nieuwe anticoagulantia, dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®), wordt in deze Folia vrij uitgebreid ingegaan op de plaats die deze middelen momenteel verdienen in de preventie van diepe veneuze trombose en longembool bij orthopedische chirurgie. Vooral het feit dat deze nieuwe middelen aan een vaste dosis peroraal kunnen worden toegediend lijkt een aantrekkelijk gegeven. Toch is enige terughoudendheid geboden, vooral wegens de beperkte kennis van de juiste risico-batenverhouding van deze middelen.

Manifeste hypothyreoïdie moet steeds behandeld worden. De aanpak ervan bij de volwassene wordt in dit nummer verduidelijkt, en tevens wordt aangegeven hoe een subklinische hypothyreoïdie best benaderd wordt.

Koortsstuipen zijn voor de omgeving van de patiëntjes steeds zeer indrukwekkend en verontrustend. In de meeste gevallen is een medisch ingrijpen echter overbodig en is geruststelling de belangrijkste opdracht. Om in dergelijke, relatief verontrustende omstandigheden, een eerder passieve aanpak met voldoende autoriteit te kunnen aanbevelen is een goede kennis van de bestaande evidentie hierover onontbeerlijk. In deze Folia wordt de evidentie rond koortsstuipen geactualiseerd.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen

en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven

via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIEBUREAU

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de

Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor

Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent),

N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,

T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen,

R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene

Pharmaceutische Bond), K. Vantiegheem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:

J.M. MALOTEAUX

Chaussée de Bruxelles, 633

6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA

PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen

worden zonder toestemming van het redactie bureau.

Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

NIEUWE ANTICOAGULANTIA VOOR ORAAL GEBRUIK IN DE PREVENTIE VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE BIJ ORTHOPEDISCHE CHIRURGIE

Twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik, dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®) zijn sinds oktober 2009 beschikbaar voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij orthopedische chirurgie. Hoewel deze nieuwe anticoagulantia minstens even doeltreffend lijken als een heparine met laag moleculair gewicht, dient een meerwaarde i.v.m. relevante klinische criteria zoals symptomatische diepe veneuze trombose, longembolus en mortaliteit, nog te worden aangetoond. In de praktijk is de risico-batenverhouding van de heparines met laag moleculair gewicht beter bekend, en deze blijven dan ook de eerste keuze in de primaire preventie van VTE bij orthopedische chirurgie.

Twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik zijn beschikbaar sinds oktober 2009 voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij orthopedische chirurgie: dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®) [zie Folia november 2009]. Deze substanties werken specifiek in op bepaalde stollingsfactoren zoals trombine (factor IIa) en geactiveerde factor X (factor Xa), en zouden in theorie een aantal voordelen kunnen bieden ten opzichte van de conventionele anticoagulantia (gebruiksgemak, vaste dosis, beter voorspelbare farmacokinetiek en geringer risico van interacties).

Ximelagatran (Exenta®) was de eerste geregistreerde (maar niet in België gecommmercialiseerde) trombine-inhibitor voor oraal gebruik in de primaire preventie van VTE na majeure orthopedische ingreep, maar dit middel werd wereldwijd uit de handel genomen omwille van hepatotoxiciteit [zie Folia maart 2006].

In dit artikel wordt getracht, op basis van de beschikbare gegevens, de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen te situeren ten opzichte van de heparines met laag mole-

culair gewicht in de primaire preventie van VTE bij orthopedische chirurgie. Er zijn geen vergelijkende studies met fondaparinux, een subcutaan toe te dienen factor X-inhibitor voor hospitaalgebruik [in verband met de plaats van fondaparinux in de preventie van VTE, zie Folia september 2005 en januari 2008].

Dabigatran

Dabigatran is een directe trombine-inhibitor (factor IIa) die oraal toegediend wordt als dabigatranetexilaat, een prodrug die in het organisme snel omgezet wordt tot de actieve stof dabigatran.

Indicatie

Dabigatran (Pradaxa®, caps. aan 75 mg en 110 mg) is op dit ogenblik geregistreerd voor de primaire preventie van VTE bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese. Het RIZIV voorziet terugbetaling in categorie Bf, volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met *a priori* controle, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling (situatie op 01/03/10).

Posologie

De dosis is 220 mg per dag in één gift gedurende 28 tot 35 dagen na totale heupprothese, en gedurende 10 dagen na totale knieprothese. De dosis dient gereduceerd te worden tot 150 mg per dag bij patiënten ouder dan 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie of bij gelijktijdige behandeling met amiodaron (omwille van een interactie ter hoogte van P-glycoproteïne).

Studies

In twee dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies werd dabigatran (150 of 220 mg p.d. oraal) vergeleken met enoxaparine (40 mg p.d. subcutaan) bij de preventie van VTE na totale heupprothese [de Re-Novate studie, gepubliceerd in *The Lancet* 2007;370:949-56] of knieprothese [de Re-Model-studie, gepubliceerd in *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85]. De resultaten van deze twee studies toonden geen statistisch significant verschil voor wat betreft het primair eindpunt (combinatie van alle VTE, symptomatisch en asymptomatisch, en globale mortaliteit), noch voor wat betreft de klinisch relevante eindpunten afzonderlijk, zoals symptomatische veneuze trombose, symptomatisch longembolus en globale mortaliteit. In deze studies werd evenmin een verschil gevonden tussen dabigatran en enoxaparine voor wat betreft risico van majeure bloedingen, leverfunctiestoornissen en coronaire problemen.

Rivaroxaban

Rivaroxaban is een directe factor Xa-inhibitor.

Indicatie

Rivaroxaban (Xarelto®, compr. aan 10 mg) is op dit ogenblik geregistreerd voor de primaire preventie van VTE bij electieve

orthopedische chirurgie voor totale heup- of knieprothese. Het RIZIV voorziet terugbetaling in categorie Bf, volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met *a priori* controle, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, alleen na totale knieprothese (situatie op 01/03/10).

Posologie

De dosis is 10 mg per dag gedurende 5 weken na totale heupprothese, en gedurende 2 weken na totale knieprothese.

Studies

In vier dubbelblinde gerandomiseerde studies werd rivaroxaban (oraal) vergeleken met enoxaparine (subcutaan) voor de preventie van VTE na heupchirurgie (de Record I- en II-studies) en na kniechirurgie (de Record III- en IV-studies). Het primair eindpunt in deze vier studies was een samengesteld eindpunt: combinatie van alle VTE, symptomatisch en asymptomatisch, en globale mortaliteit. De voornaamste secundaire eindpunten waren: majeure VTE (d.w.z. longembolus, proximale diepe veneuze trombose, overlijden ten gevolge van VTE) en symptomatische VTE.

- In de Record-I-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. versus enoxaparine 40 mg p.d. gedurende gemiddeld 34 dagen na totale heupprothese), was rivaroxaban significant doeltreffender dan enoxaparine voor wat betreft het primair eindpunt (1,1% versus 3,7%) en majeure VTE (0,2% versus 2,0%), maar niet wat betreft de symptomatische VTE. Er was geen verschil voor wat betreft het risico van majeure bloedingen. [*N Engl J Med* 2008;358:2765-75]
- In de Record II-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. gedurende 31-39 dagen

versus enoxaparine 40 mg p.d. gedurende 10-14 dagen na totale heupprothese) is een vergelijking onmogelijk door de verschillen in behandelingsduur. [*Lancet* 2008;372:31-9]

- In de Record III-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. versus enoxaparine 40 mg p.d. gedurende 10-14 dagen na totale knieprothese) was rivaroxaban significant doeltreffender dan enoxaparine voor wat betreft het primair eindpunt (9,6% versus 18,9%), majeure VTE (1% versus 2,6%) en symptomatische veneuze trombose (0,7% versus 2%). Er was geen verschil voor wat betreft het risico van majeure bloedingen. [*N Engl J Med* 2008;358:2776-86]
- In de Record IV-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. versus enoxaparine 30 mg 2 x p.d. gedurende 10-14 dagen na totale knieprothese), komt de dosis enoxaparine niet overeen met de in Europa gebruikte dosis. [*Lancet* 2009;373:1673-80]

De resultaten van deze studies zijn moeilijk interpreteerbaar gezien enoxaparine aan verschillende doses gebruikt wordt en de behandelingsduur niet altijd dezelfde is. Hoewel rivaroxaban doeltreffender was dan enoxaparine voor wat betreft het samengesteld primair eindpunt, dient een voordeel op de preventie van symptomatische VTE (vooral na heupprothese) nog te worden aangetoond.

Een meta-analyse van deze 4 studies, uitgevoerd door de *Food and Drug Administration* (FDA) in de Verenigde Staten, bevestigt dat rivaroxaban doeltreffender is dan enoxaparine op het primair eindpunt (vooral asymptomatische VTE), maar er werd geen statistisch significant voordeel gevonden op de symptomatische events; de

meta-analyse wijst ook op een significante verhoging van bloedingen door rivaroxaban in deze indicaties.

Enkele commentaren

- In de hierboven vermelde studies werd een samengesteld primair eindpunt gebruikt: alle VTE (symptomatisch en asymptomatisch) en globale mortaliteit. Het gevonden voordeel komt vooral door een daling van de incidentie van het aantal asymptomatische VTE. De klinische relevantie van een dergelijk eindpunt is echter betwistbaar gezien geen duidelijk direct verband bewezen is tussen de diagnose van asymptomatische events en het optreden van symptomatische veneuze trombose of longembolus.

- Deze studies includeerden relatief weinig oudere patiënten en/of patiënten met nierinsufficiëntie, bij wie het bloedingsrisico verhoogd kan zijn. Men dient dan ook voorzichtig te zijn bij deze patiëntenpopulaties, en ook bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen zoals andere antitrombotische middelen of geneesmiddelen die hun metabolisme kunnen beïnvloeden (bv. glycoproteïne- of CYP3A4-inhibitoren).

- In de praktijk is het zo dat voor de primaire preventie van VTE bij orthopedische chirurgie, de risico-batenverhouding van heparines met laag moleculair gewicht beter bekend is, en deze laatste blijven dan ook de eerstekeuzebehandeling.

- Dabigatran werd ook bestudeerd voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten en systemische embolen bij voorkamerfibrillatie [de Re-Ly-studie; *N Engl J Med* 2009;361:1139-51 met editoriaal 361:1200-2] en bij de behandeling van acute VTE [de Re-Cover-studie; *N Engl J Med* 2009;361:2342-52], maar is in Europa

niet geregistreerd voor deze indicaties (situatie op 01/03/10).

- Bij voorkamerfibrillatie tonen de resultaten van de Re-Ly studie dat dabigatran (300 mg p.d.) na 2 jaar doeltreffender is dan warfarine voor de preventie van systemische trombo-embolie, met een vergelijkbaar risico van bloedingen, en dat dabigatran (220 mg p.d.) even doeltreffend is als warfarine met een geringer risico van bloedingen. Een significant hoger aantal gevallen van myocardiinfarct werd echter gezien bij de patiënten behandeld met dabigatran, evenals een hogere studie-uitval omwille van ongewenste gastro-intestinale effecten.

- Bij de behandeling van acute VTE tonen de resultaten van de Re-Cover studie dat dabigatran na 6 maanden even doeltreffend is als warfarine voor wat betreft de preventie van symptomatische recidieven, met vergelijkbaar risico van ongewenste effecten.

Er blijven evenwel nog een aantal onzekerheden, vooral wat betreft de optimale dosis en de veiligheid van dabigatran op lange termijn. Daarenboven kan de afwezigheid van een antidotum en van de mogelijkheid van biologische monitoring problemen stellen, bv. bij overdosering of ernstige bloeding.

Recente informatie

Het lijkt interessant de volgende nieuwe specialiteiten te signaleren.

- **ChondroCelect® ▼** (hoofdstuk 5.3.3., beschikbaar sinds februari 2010) is een suspensie van autologe kraakbeencellen, voorgesteld voor gebruik in hospitaal-milieu voor herstel van gelokaliseerde en symptomatische kraakbeenletsels.

- **Agrippal®** en **Fluad®** (hoofdstuk 9.1.1.1.3., beschikbaar sinds februari 2010) zijn twee nieuwe vaccins tegen **seizoensgebonden influenza**. Fluad® bevat een adjuvans en is enkel aangewezen bij ouderen boven de 65 jaar. De vaccins tegen influenza zullen uitgebreid aan bod komen in de Folia van augustus 2010.

Er dient ook gewezen te worden op een aantal schrappingen.

- **Buspiron (Buspar®)**, dat gebruikt werd als alternatief voor benzodiazepines bij angst, werd in februari 2010 van de markt teruggetrokken. [Zie Transparantiefiche « Aanpak van angststoornissen »].

- **Dimenhydrinaat (Paranausine®)**, een H₁-antihistaminicum dat vooral gebruikt werd als anti-emeticum, in het bijzonder bij nausea en braken tijdens de zwangerschap, werd in februari 2010 van de markt teruggetrokken. [Zie « Aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap » in de Folia van juni 2002.

AANPAK VAN KOORTSSTUIPEN

Typische koortsstuipen (d.w.z. tonisch-clonische aanval bij een kind jonger dan 5 à 6 jaar tijdens een periode van koorts, met een duur van maximum 15 minuten en met volledig herstel binnen de 60 minuten) zijn in principe onschuldig. Bij de aanpak ligt de nadruk op geruststelling van de ouders en verzorgers, en goede voorlichting, o.a. in verband met wat te doen bij een recidief. Een recent gerandomiseerd onderzoek versterkt de evidentie dat antipyretica geen effect hebben op het optreden of het verloop van koortsstuipen. Wanneer afbreken van de aanval aangewezen is, bv. bij langdurige convulsies, is diazepam rectaal de eerste keuze.

Koortsstuipen worden gedefinieerd als convulsies die optreden bij een kind tussen de leeftijd van 3 maanden en 6 jaar tijdens een periode van koorts; in de meeste gevallen treden de stuipen op in het begin van een koortsepisode, en in de helft van de gevallen is de koortskonvulsie het eerste signaal van koorts. "Eenvoudige" of "typische" koortsstuipen (75% van de gevallen) zijn in principe goedaardig, met een normale cognitieve uitkomst. Typische koortsstuipen zijn veralgemeend en van korte duur (tot 15 minuten, met volledig, spontaan herstel van het bewustzijn binnen de 60 minuten, zonder dat diazepam werd gegeven). Bij "complexe" of "atypische" koortsstuipen, d.w.z. koortskonvulsie bij een kind met koorts jonger dan 5 maanden, recidief koortskonvulsie binnen dezelfde koortsepisode, koortskonvulsie die langer dan 15 minuten duurt, of koortskonvulsie met focale kenmerken, of zeker bij symptomen zoals petechieën, moet men bedacht zijn op ernstiger pathologie (bv. meningitis) en is doorverwijzing aangewezen; kinderen met complexe koortsstuipen hebben een hoger risico van epilepsie. Van alle kinderen krijgt 2 tot 5% ten minste eenmaal een koortskonvulsie, en men schat dat ongeveer een derde van deze kinderen bij een volgende koortsepisode een recidief doormaakt

(dit risico is het grootst bij positieve familiale anamnese van convulsies).

Gebruik van antipyretica

Het besluit in een artikel over dit onderwerp in de Folia van november 2001 was dat toediening van antipyretica in geval van koorts ter preventie van koortsstuipen niet zeer doeltreffend is, maar dat dit wel het comfort van het kind kan verbeteren: dit blijft correct. Een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie levert bijkomende evidentie dat het nut van antipyretica beperkt is. In totaal 231 kinderen die een eerste maal koortsstuipen hadden doorgemaakt, kregen over een periode van 2 jaar bij elke volgende koortsepisode zo snel mogelijk ofwel rectaal diclofenac (1,5 mg/kg) ofwel placebo; dit werd na 8 uur gevolgd door orale toediening van ofwel ibuprofen (10 mg/kg), ofwel paracetamol (15 mg/kg) ofwel placebo, tot vier keer per dag zolang de koorts hoger bleef dan 38°C. De resultaten toonden geen verschil in optreden van koortsstuipen (ongeveer 23%, onafhankelijk van wat werd toegediend). "Open-label" toediening van extra doses antipyretica had evenmin effect op optreden van koortsstuipen. Uit de studie bleek ook dat de koorts hoger bleef tijdens een episode met

koortsstuipen dan tijdens een episode zonder koortsstuipen, ondanks toediening van antipyretica (39,7°C vs. 38,9°C; verschil van 0,7°C, 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,9 tot 0,6°C). Antipyretica hebben dus geen invloed op het optreden of het verloop van koortsstuipen.

Gebruik van anti-epileptica

- Medicamenteuze behandeling van typische koortsstuipen is meestal niet noodzakelijk: in de meeste gevallen is er immers snel spontaan herstel (binnen de 10 minuten bij 87% van de kinderen) en behandeling heeft geen invloed op de prognose. Wanneer toch medicatie wordt gegeven, is diazepam rectaal (via een rectiole) de eerste keuze. De dosis bedraagt:

- bij kinderen jonger dan 1 jaar: 0,5 mg/kg
- bij kinderen van 1 tot 3 jaar: 5 mg (0,2 à 0,5 mg/kg)
- kinderen ouder dan 3 jaar: 10 mg (0,2 à 0,5 mg/kg).

Als de koortsstuipen aanhouden, moet de dosis na 10 minuten herhaald worden, en moet dringende opname overwogen worden.

- Preventieve toediening van diazepam (oraal, 0,33 mg/kg om de 8 uur) bij een koortsepisode bij een kind met antecedenten

van koortsstuipen is enkel te overwegen bij frequente recidieven (bv. na 3 episoden van koortsstuipen, of vlugger bij abnormale neurologische ontwikkeling of bij complexe koortsstuipen). Goede evidentie van doeltreffendheid ontbreekt, en er zijn de ongewenste effecten (bv. ataxie, slaperigheid, prikkelbaarheid).

- Continue profylactische toediening van valproïnezuur of fenobarbital vermindert wel het risico van recidieven van koortsstuipen, maar dergelijke behandeling wordt niet aangeraden gezien de ernstige ongewenste effecten (bv. cognitieve stoornissen met fenobarbital, hematologische toxiciteit met valproïnezuur) en het goedaardige karakter van koortsstuipen.

Bijkomende opmerking

Goede voorlichting aan de ouders en verzorgers is primordiaal: benadrukken van het goedaardige karakter van een koortsc convulsie; bij een aanval het kind in buik- of zijligging met het hoofd in flexie, en de ademweg vrijhouden.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

AANPAK VAN HYPOTHYREOÏDIE BIJ VOLWASSENEN

Dit artikel handelt over de aanpak van primaire hypothyreoïdie bij de niet-zwangere volwassene. Een behandeling met levothyroxine is altijd aangewezen bij manifeste hypothyreoïdie (d.w.z. met hoog TSH en laag vrij T4), maar slechts in bepaalde gevallen bij subklinische hypothyreoïdie. De dosis dient bepaald te worden in functie van het gewicht en de leeftijd van de patiënt, maar er dient ook rekening te worden gehouden met factoren zoals de symptomatologie, de TSH- en vrije T4-concentraties, de oorzaak van de hypothyreoïdie en de antecedenten (vooral cardiale) van de patiënt.

Dit artikel handelt over primaire hypothyreoïdie bij de niet-zwangere volwassene. Het optreden van hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd risico van complicaties bij het kind. Hypothyreoïdie bij het kind (aangeboren of verworven) kan ongunstige gevolgen hebben op de groei, de pubertaire ontwikkeling en de schoolresultaten. In deze situaties is het dan ook aanbevolen de patiënt snel naar een endocrinoloog te verwijzen.

Diagnose

De symptomen van hypothyreoïdie (o.a. vermoeidheid, geheugen- en concentratiestoornissen, obstipatie, depressie, bradycardie, kouwelijkheid, gewichtstoename ...) zijn specifiek, waardoor het moeilijk is een klinische diagnose van hypothyreoïdie te stellen. De diagnose van hypothyreoïdie moet bevestigd worden door een verhoging van de serumconcentraties van thyreotroop hormoon (TSH, normaalwaarden 0,45 - 4,5 mE/l) geassocieerd aan een daling van de serumconcentraties van vrij thyroxine (vrij T4; variabele normaalwaarden, in functie van het laboratorium). Wanneer de TSH-concentratie boven de normale waarden ligt, maar de vrije T4-concentratie normaal is, spreekt men van subklinische hypothyreoïdie. Het is niet duidelijk in hoeverre een subklinische hypothyreoïdie zal evolueren

tot een manifeste hypothyreoïdie. Het bepalen van de trijoodthyronine (T3)-concentratie is niet nuttig in het kader van de diagnosestelling van hypothyreoïdie gezien deze dikwijls normaal is, zelfs bij ernstige hypothyreoïdie, en een geïsoleerd laag T3-gehalte geen teken van hypothyreoïdie is.

De opsporing van schildklierproblemen blijft controversieel. Volgens een systematisch overzicht is er onvoldoende evidentie om routinematige screening voor schildklierproblemen in de algemene volwassen populatie aan te bevelen. Jaarlijkse screening is echter aanbevolen bij personen met een hoog risico van hypothyreoïdie (bv. omwille van bepaalde geneesmiddelen, persoonlijke of familiale antecedenten).

Oorzaken

De voornaamste oorzaken van hypothyreoïdie zijn de volgende.

- Auto-immune thyroïditis zoals Hashimoto-thyroïditis of chronische lymfocyttaire thyroïditis.
- Iatrogene hypothyreoïdie na thyroïdectomie of behandeling met radioactief jood.
- Bepaalde geneesmiddelen (bv. amiodaron, lithium, interferonen, thyreostatica).
- Congenitale hypothyreoïdie (athyreose, ectopische schildklier, schildklierhypoplasië).

- Uitgesproken jooddeficiëntie.
- Hypothyreoïdie ten gevolge van een aandoening ter hoogte van de hypothalamus of hypofyse (secundaire hypothyreoïdie).

Hypothyreoïdie (meestal voorbijgaand) kan optreden gedurende de herstelfase van subacute thyroiditis (De Quervain thyroiditis), post-partum thyroiditis of silenteuze thyroiditis.

Behandeling

- Behandeling is aangewezen bij manifeste hypothyreoïdie. Naast verbetering van de symptomen kunnen door deze behandeling ook de lipidenstoornissen die mogelijk geassocieerd zijn aan de hypothyreoïdie, gecorrigeerd worden. In de meeste gevallen zal de behandeling voor een onbepaalde duur voortgezet worden, tenzij het gaat om een tijdelijke hypothyreoïdie (bv. bij post-partum thyroiditis) of reversibele hypothyreoïdie (bv. van medicamenteuze oorsprong).
- Behandeling is ook aangewezen bij subklinische hypothyreoïdie wanneer de TSH-concentratie hoger is dan 10 mE/l (maar normaal vrij T4).
- In de andere gevallen van subklinische hypothyreoïdie (d.w.z. TSH tussen 5 en 10 mE/l en normaal vrij T4) blijft het onderwerp van discussie of een behandeling moet gestart worden. In twee recente meta-analyses van observationele studies werd een verband gevonden tussen subklinische hypothyreoïdie en een verhoogd risico van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar in een andere meta-analyse kon geen voordeel worden aangetoond van een substitutiebehandeling op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De beslissing al of niet een (dikwijls levenslange) behande-

ling te starten zal in het algemeen afhangen van de aanwezigheid van symptomen (zie hoger).

- In aanwezigheid van symptomen kan een behandeling gestart worden voor een proefperiode van 3 tot 6 maanden. Wanneer een gunstig effect wordt gezien zal de behandeling voortgezet worden voor een onbepaalde duur.
- Bij afwezigheid van symptomen is starten van een behandeling niet nodig maar opvolging van het TSH is aangewezen (eenmaal per jaar bij aanwezigheid van antithyroid-antilichamen, om de drie jaar in de andere gevallen).
- Wanneer een behandeling aangewezen is, is levothyroxine de eerste keuze. De behandeling wordt in het algemeen gestart aan een lage dosis, met name 25 à 50 µg per dag. Bij personen ouder dan 60 jaar of met een hartaandoening zal de behandeling gestart worden aan nog lagere doses (12,5 à 25 µg p.d.). De dosis wordt vervolgens progressief opgedreven tot de onderhoudsdosis is bereikt; deze varieert van 1,25 tot 1,6 µg/kg/d., wat overeenkomt met een dagdosis van 75 à 100 µg voor een vrouw van gemiddeld gewicht (60 kg), en met een dagdosis van 100 à 125 µg voor een man van gemiddeld gewicht (75 kg).
- Bij afwezigheid van cardiale antecedenten kan een behandeling met levothyroxine eventueel onmiddellijk gestart worden aan de onderhoudsdosis [zie Folia juli 2006]. Levothyroxine wordt best 's morgens nuchter ingenomen, minstens een half uur voor het ontbijt. Gezien zijn lange halfwaardetijd (7 dagen) duurt het meerdere weken en zelfs soms meerdere maanden vooraleer een klinische en biologische verbetering bekomen wordt.

Een controle van de TSH- en vrije T4-concentraties wordt in het begin om de 2 à 3 maanden aanbevolen, en vervolgens eenmaal per jaar. Er moet getracht worden de TSH-concentratie binnen de normale waarden te behouden (0,4-2,5 mE/l). Het is echter niet aangeraden de dosis levothyroxine te verhogen tot te lage TSH-concentraties bekomen worden. Gegevens wijzen er inderdaad op dat lage TSH-concentraties (0,1 à 0,4 mE/l) na de leeftijd van 60 jaar geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van osteoporose en voorkamerfibrillatie.

Bij persisterende hoge TSH-concentraties ondanks aanpassing van de dosis levo-

thyroxine, dienen problemen van slechte therapietrouw, malabsorptie of interactie (bv. met ijzer, calcium, antacida, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) uitgesloten te worden.

Bij slechte therapietrouw kan eventueel de totale wekelijkse dosis onder monitoring toegediend worden in één gift per week, maar dit dient slechts uitzonderlijk te gebeuren, en is zeker gecontra-indiceerd bij patiënten met een hartaandoening.

Nuttige referentie

Vaidya B en Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *Brit Med J* 2008;337:a801

Medegedeeld door het Centrum van Geneesmiddelenbewaking

TAMSULOSINE EN POST-OPERATIEVE COMPLICATIES NA CATARACTCHIRURGIE

In de Folia van januari 2007 werd gewezen op het risico van « Floppy Iris Syndrome » tijdens operatieve behandeling van cataract bij patiënten behandeld met tamsulosine, een α -blokker gebuikt bij benigne prostaathypertrofie. "Floppy Iris Syndrome" wordt gekenmerkt door een slappe iris zonder tonus en een progressieve pupilvernauwing, met verhoogd risico van operatieve complicaties. In een patiënt-controle onderzoek (uitgevoerd in de periode 2002 - 2007) werd het risico van postoperatieve complicaties (netvliesloslating, lensluxatie, kapselscheur en endoftalmie) geëvalueerd bij mannen die een cataractoperatie ondergingen en die behandeld waren met tamsulosine of een andere α -blokker omwille van benigne prostaathypertrofie

[*JAMA* 2009;301:1991-9, met editoriaal 2044-5]. De resultaten wijzen op een verhoogd risico van complicaties (odds-ratio 2,33 ; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,22 tot 4,43) bij de patiënten die tamsulosine kregen gedurende de twee weken voor de cataractoperatie. Er werd geen verhoogd risico gezien bij de patiënten die in het verleden waren blootgesteld aan tamsulosine (behandeling gestopt tussen 15 en 365 dagen vóór de operatie) of die behandeld werden (recent of in het verleden) met een andere α -blokker. Volgens de onderzoekers is het belangrijk dat de chirurg op de hoogte wordt gesteld van een eventuele behandeling met tamsulosine, wat toelaat zich op een meer gecompliceerde cataractoperatie voor te bereiden dan gebruikelijk.

